

適正使用ガイド

再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫
原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫



● 抗悪性腫瘍剤/ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤

薬価基準収載

ベレキシブル[®]錠 80mg

VELEXBRU[®]Tablets

チラブルチニブ塩酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品^注

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

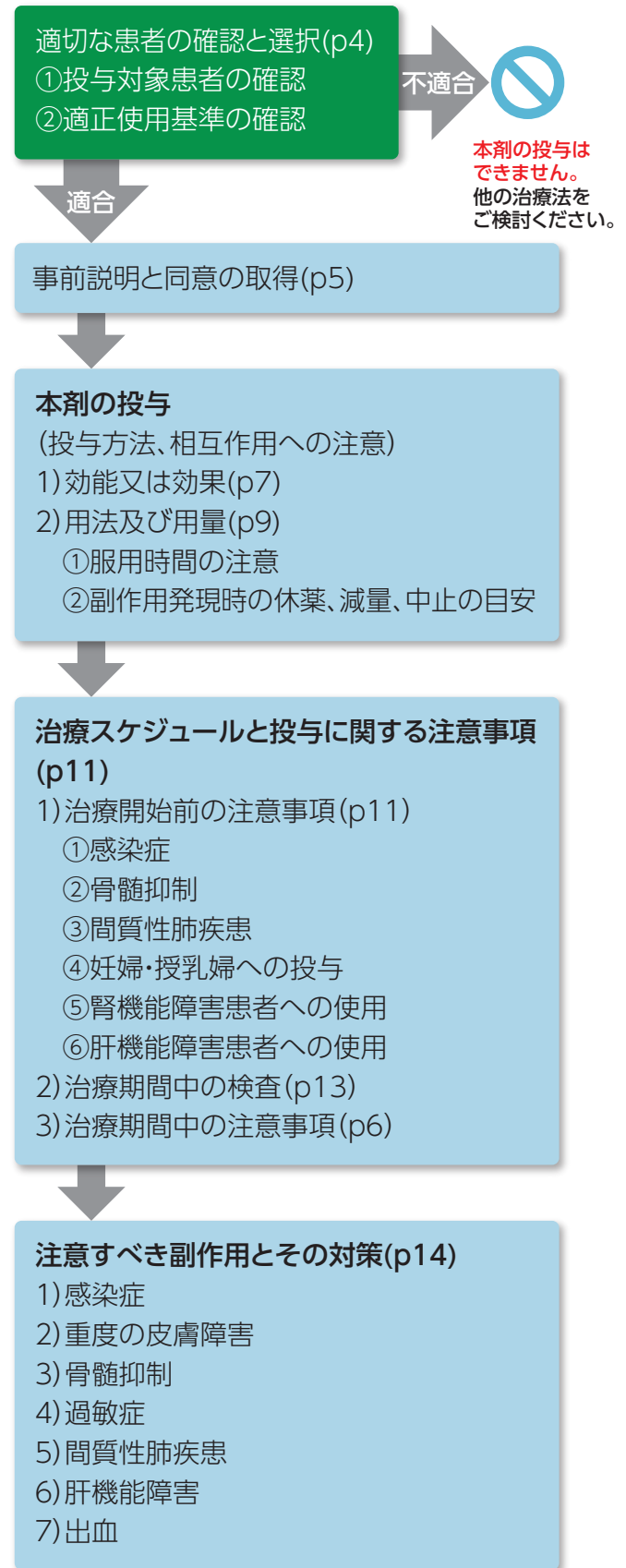
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

目次

| | |
|------------------------|----|
| はじめに | 3 |
| 1. 適正使用に関する注意事項概要 | 4 |
| 1) 適切な患者の選択 | 4 |
| ① 投与対象患者の確認 | 4 |
| ② 適正使用基準の確認 | 5 |
| 2) 事前説明と同意の取得 | 5 |
| 3) 治療期間中の注意事項 | 6 |
| 2. 本剤の投与 | 7 |
| 1) 効能又は効果 | 7 |
| 2) 用法及び用量 | 9 |
| ① 服用時間の注意 | 9 |
| ② 副作用発現時の休薬、減量、中止の目安 | 10 |
| 3. 治療スケジュールと投与に関する注意事項 | 11 |
| 1) 治療開始前の注意事項 | 11 |
| ① 感染症 | 11 |
| ② 骨髄抑制 | 11 |
| ③ 間質性肺疾患 | 11 |
| ④ 妊婦・授乳婦への投与 | 11 |
| ⑤ 腎機能障害患者への使用 | 12 |
| ⑥ 肝機能障害患者への使用 | 12 |
| 2) 治療期間中の検査 | 13 |
| 4. 注意すべき副作用とその対策 | 14 |
| 1) 感染症 | 14 |
| 2) 重度の皮膚障害 | 17 |
| 3) 骨髄抑制 | 20 |
| 4) 過敏症 | 23 |
| 5) 間質性肺疾患 | 24 |
| 6) 肝機能障害 | 26 |
| 7) 出血 | 27 |
| 5. Q&A | 30 |

ベレキシブル[®]錠の治療フロー



はじめに

ベレキシブル[®]錠（一般名：チラブルチニブ塩酸塩、以下、本剤）は、小野薬品工業株式会社が創製した、経口ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤です。

本剤は、国内及び海外における臨床試験の結果より、感染症、重度の皮膚障害、骨髄抑制、過敏症、間質性肺疾患、肝機能障害及び出血を安全性検討事項に設定しております。本剤の使用に際してはこれらのリスクに対して十分な注意が必要となります。

本適正使用ガイドは、本剤による治療を安全かつ適正に行っていただくために、投与患者の選択、投与に際する注意事項や特徴的な副作用とその対策等について解説しています。本剤の使用に際しては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正なご使用をお願いいたします。

1. 適正使用に関する注意事項概要

1) 適切な患者の選択

① 投与対象患者の確認 (はじめに必ず下記をご確認ください。)

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.1.2 骨髄機能低下のある患者

血球減少を悪化させるおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤は、主として肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。なお、肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の10倍に相当する用量で分娩障害及びそれに伴う母動物の死亡が認められた。また、臨床曝露量の13倍に相当する用量で胎児死亡率の高値及び催奇形性(胸骨及び肋軟骨の異常)、5.9倍に相当する用量で出生児の生存率の低値が認められ、16倍に相当する用量で出生児の約半数が死亡した。ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の7.8倍に相当する用量で胎児死亡率の高値が認められた。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットを用いた動物試験で本剤の乳汁への移行が確認されており、雌ラットに着床から離乳までの期間本剤を経口投与した試験において、臨床曝露量の5.9倍に相当する用量で出生児の体重増加抑制が認められた。乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5、15.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

□ : 青枠内は電子添文から該当記載を抜粋

1. 適正使用に関する注意事項概要

②適正使用基準の確認

【参考：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(ONO-4059-02試験)及び国内第Ⅱ相試験(ONO-4059-05試験)より】

「①投与対象患者の確認」で選択された患者さんについては、投与開始前に、自覚症状の観察及び臨床検査を実施してください。

下表に、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験[再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫(PCNSL)]及び国内第Ⅱ相試験[原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫(WM/LPL)]の主な選択基準を示します。

<参考：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(PCNSL)及び国内第Ⅱ相試験(WM/LPL)の主な選択基準>

| 検査項目 | | 基準値 |
|-------------|---------------------------------------|---|
| 全身状態 スコア | 第Ⅰ/Ⅱ相試験 PCNSL | Karnofsky Performance Status (KPS) 70~100 |
| | 第Ⅱ相試験 WM/LPL | Performance Status 0~1 |
| 骨髄機能 | 第Ⅰ/Ⅱ相試験及び 第Ⅱ相試験 PCNSL WM/LPL | 好中球数 1000/mm ³ 以上 |
| | | 血小板数 50000/mm ³ 以上 |
| | | ヘモグロビン 8.0g/dL以上 |
| 肝機能 | 第Ⅰ/Ⅱ相試験及び 第Ⅱ相試験 PCNSL WM/LPL | AST及びALT 施設基準値上限の2.5倍未満 |
| | | 総ビリルビン 施設基準値上限の1.5倍未満 |
| 腎機能 | 第Ⅰ/Ⅱ相試験 PCNSL | クレアチンクリアランス クレアチンクリアランスが50mL/min (Cockcroft-Gaultの式)又は50mL/min/1.73m ² (Modification of Diet in Renal Diseaseの式)以上* |
| | 第Ⅱ相試験 WM/LPL | |
| その他 | 第Ⅱ相試験 WM/LPL | 血清免疫グロブリンM(IgM) 500mg/dL以上 |

*：実施医療機関で用いられているいずれかの方法にて確認する。これらの計算式で算出されたクレアチンクリアランスが基準値未満であった場合でも、24時間蓄尿法にて基準を超える場合は登録可能とする。

2) 事前説明と同意の取得

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

：青枠内は電子添文から該当記載を抜粋

本剤を投与する患者やご家族の方に対しては、投与前に必ず治療法や本剤の有効性・安全性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

3) 治療期間中の注意事項

8. 重要な基本的注意

- 8.1 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。
- 8.2 感染症(日和見感染症を含む)の発現若しくは悪化、又はB型肝炎ウイルス、带状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。[9.1.1、9.1.3、11.1.2参照]
- 8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[9.1.2、11.1.4参照]
- 8.4 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]
- 8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.7参照]

□：青枠内は電子添文から該当記載を抜粋

- 投与期間中に臨床症状(自覚症状・他覚症状)の観察及び各種臨床検査を実施して、患者の全身状態を把握してください。
- 患者に異常が認められた場合は、投与の延期又は中止、減量もしくは他の治療薬の投与などを考慮した適切な処置を行ってください。
- 出血があらわれることがあり、外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があるため、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮してください。
→詳細はp27をご参照ください。
- 感染症(日和見感染症を含む)の発現若しくは悪化、又はB型肝炎ウイルス、带状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は十分に注意してください。
→詳細はp14をご参照ください。
- 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行ってください。
→詳細はp20をご参照ください。
- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、臨床症状の確認、胸部X線検査等を行ってください。
→詳細はp24をご参照ください。
- 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行ってください。
→詳細はp26をご参照ください。

2. 本剤の投与

1) 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫〉

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

□：青枠内は電子添文から該当記載を抜粋

＜参考：効能又は効果の確認（国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の主な選択基準）＞

PCNSL

| | |
|------|---|
| 選択基準 | 病理組織学的に中枢神経系原発リンパ腫 (PCNSL) と診断され、本剤投与開始前14日以内のガドリニウム造影核磁気共鳴画像 (MRI) 検査で、最長径が1.0cm超の測定可能な脳病変が認められる患者 |
| 除外基準 | <ul style="list-style-type: none">・脳病変が認められない眼内PCNSL患者・B細胞腫瘍以外のPCNSL患者・全身性のリンパ腫病変を有する患者 |

＜参考：効能又は効果に関連する注意について＞

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では未治療のPCNSL患者を対象としていないことから、その有効性・安全性は確立しておりません。

＜参考：効能又は効果の確認（国内第Ⅱ相試験の主な選択基準）＞

WM/LPL

| | |
|------|---|
| 選択基準 | <ul style="list-style-type: none">・病理診断に基づきWM又はLPLと診断された患者・本試験への登録前14日以内に実施した臨床検査で、IgMが500mg/dLを超えるIgM型M蛋白血症を呈する患者・未治療患者について、治療介入が必要とされる症状又は臨床検査値の異常を少なくとも1つ認める症候性の患者。ただし、本試験への登録前14日以内に実施した臨床検査で血清IgMが4000mg/dLを超える場合には、無症候性の患者でも登録可能とする。 |
| 除外基準 | <ul style="list-style-type: none">・中枢神経系に病変を有する患者・IgM型M蛋白血症を呈する他の造血器腫瘍 [IgM型多発性骨髄腫、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫、慢性リンパ性白血病 (CLL) 及び小リンパ球性リンパ腫など] の患者・パーキンソン様症状、小脳疾患又は他の動作障害の病歴のある患者・WM及びLPL以外の悪性腫瘍の病歴のある患者。ただし、完全切除された基底細胞がん、有棘細胞がん若しくは上皮内がん、又は無治療で2年以上再発していない悪性腫瘍の既往を有する患者は登録可能とする。 |

臨床成績

<参考：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における中央判定による全奏効率（主要評価項目）及び最良総合効果（副次評価項目）¹⁾>

PCNSL

| | ベレキシブル®320mg群 ^{b)} (n=20) | ベレキシブル®480mg空腹時投与群 (n=17) |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| ORR [95%CI] ^{a)} | 60.0% (n=12) [36.1, 80.9] | 52.9% (n=9) [27.8, 77.0] |
| 最良総合効果 | | |
| CR | 10.0% (n=2) | 5.9% (n=1) |
| CRu | 15.0% (n=3) | 29.4% (n=5) |
| PR | 35.0% (n=7) | 17.6% (n=3) |
| SD | 20.0% (n=4) | 17.6% (n=3) |
| PD | 20.0% (n=4) | 29.4% (n=5) |
| NE | 0 | 0 |

ORR：最良総合効果がCR、CRu又はPRと判定された患者の割合

FAS^{d)}

CR=完全奏効、CRu=不確定完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定、PD=進行、NE=評価不能

最良総合効果はInternational PCNSL Collaborative Group (IPCG) 基準に従った。また、最良総合効果は、治験薬の投与開始日から中央判定委員会によりPDと判定された日又は後治療開始日のどちらか早い方の日までの間で中央判定委員会に判定された最良の総合効果とした。

a) 両側95%CIをClopper-Pearson法を用いて算出した。

b) 食事制限なし

c) ベレキシブル®480mg (食事制限なし) 群は、本試験では有効性の承認時評価対象とならなかった。

<参考：国内第Ⅱ相試験における中央判定による全奏効率（主要評価項目）及び最良総合効果（副次評価項目）²⁾>

WM/LPL

| | コホートA (未治療) (n=18) | コホートB (再発又は難治性) (n=9) |
|------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| ORR [95%CI] ^{a)} | 88.9% (n=16) [65.3, 98.6] | 8/9 [51.8, 99.7] |
| 最良総合効果 | | |
| CR | 0 | 0/9 |
| VGPR | 16.7% (n=3) | 0/9 |
| PR | 72.2% (n=13) | 8/9 |
| MR | 5.6% (n=1) | 1/9 |
| SD | 5.6% (n=1) | 0/9 |
| PD | 0 | 0/9 |
| NE | 0 | 0/9 |

ORR：最良総合効果がCR、VGPR又はPRと判定された患者の割合

FAS

CR=完全奏効、VGPR=最良部分奏効、PR=部分奏効、MR=小奏効、SD=安定、PD=進行、NE=評価不能

最良総合効果は、International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM) 基準に従った。

a) 両側95%CIをClopper-Pearson法を用いて算出した。

2. 本剤の投与

2) 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1参照]

7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。
本剤の減量段階

| 段階 | 用量 |
|-------|-------|
| 通常投与量 | 480mg |
| 1段階減量 | 320mg |
| 2段階減量 | 160mg |

□：青枠内は電子添文から該当記載を抜粋

①服用時間の注意

空腹時投与：食事の影響

食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けてください。

<参考：食事の影響(国内ONO-4059-04試験)³⁾>

日本人の健康成人12例に本剤320mgを食後(標準食)及び空腹時単回経口投与したときのCmax及びAUCinfの国内第I相試験(04試験)の結果、空腹時投与に対する標準食後投与における本薬のCmax及びAUCinfの幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ1.74[1.40, 2.17]及び1.29[1.14, 1.45]であり、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示唆された。[7.2参照]

食事に伴う血漿中チラブルチニブ薬物動態パラメータの変動(薬物動態解析対象集団)

| | 投与方法 | 幾何平均値 | 幾何平均値の比(食後/空腹時) [90%CI]* |
|-------------------|------------|-------|-----------------------------|
| Cmax (ng/mL) | 空腹時 (n=12) | 930 | 1.74 |
| | 食後 (n=12) | 1620 | [1.40, 2.17] |
| AUClast (ng·h/mL) | 空腹時 (n=12) | 4400 | 1.36 |
| | 食後 (n=12) | 5990 | [1.19, 1.56] |
| AUCinf (ng·h/mL) | 空腹時 (n=12) | 4700 | 1.29 |
| | 食後 (n=12) | 6040 | [1.14, 1.45] |

*：混合効果モデルによる分散分析を用いて解析した。

[対象]日本人健康成人12例

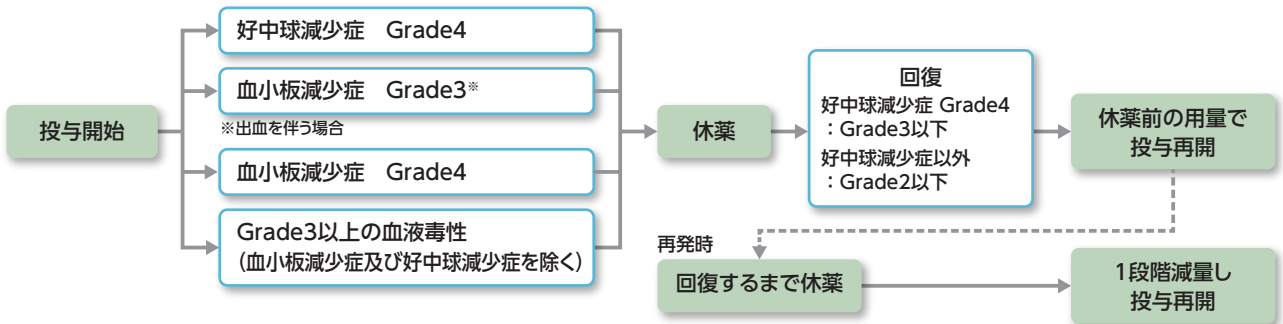
[方法]チラブルチニブ投与間で2日間以上の休薬期間をおき、チラブルチニブ320mgの空腹時単回投与と食後単回投与をクロスオーバー試験法にて比較した。

②副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

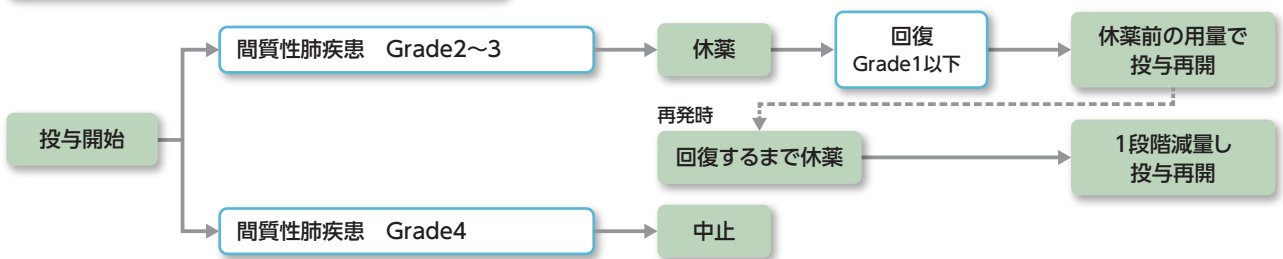
副作用が発現した場合には、以下のフローを参考に、本剤を休薬、減量又は中止してください。(詳細はp9をご参照ください)

GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる

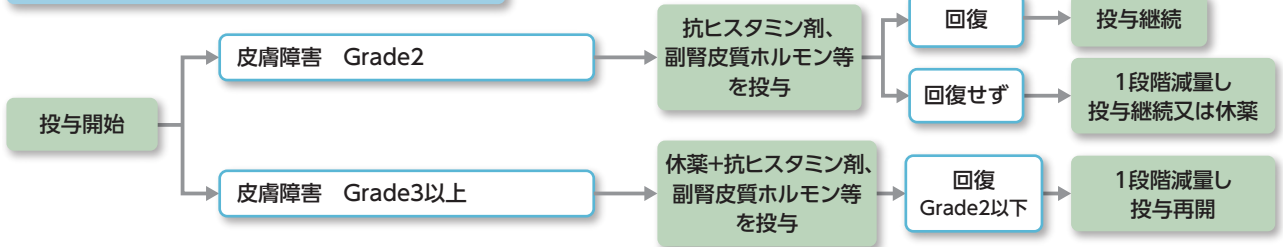
血液毒性の休薬、減量、中止の目安



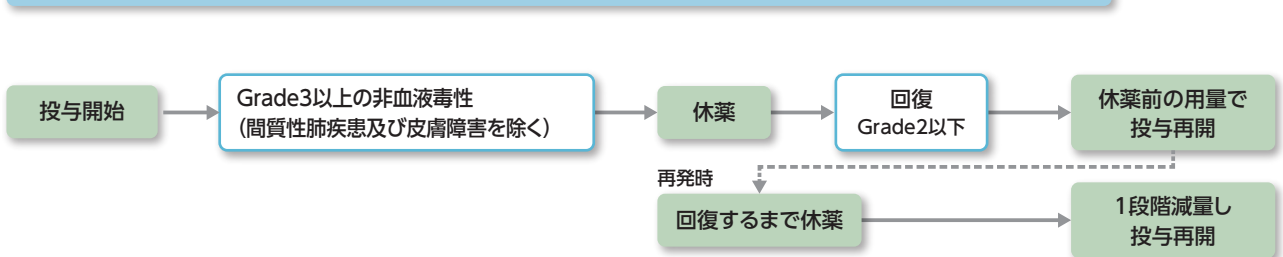
間質性肺疾患の休薬、減量、中止の目安



皮膚障害の休薬、減量、中止の目安



Grade3以上の非血液毒性(間質性肺疾患及び皮膚障害を除く)の休薬、減量、中止の目安



3. 治療スケジュールと投与に関する注意事項

1) 治療開始前の注意事項

① 感染症(p4,p14~16をご参照ください)

[1.適正使用に関する注意事項概要 1)適切な患者の選択]の項をご参照ください。

本剤投与に先立って、感染症の有無の確認及び肝炎ウイルスのスクリーニング検査を実施してください。

本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意してください。

<参考：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(PCNSL)及び国内第Ⅱ相試験(WM/LPL)における抗菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与について>

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、本剤投与前に、以下の薬剤を予防的に投与することを推奨していました。

- ・ 抗菌薬(シプロフロキサシンなどのフルオロキノロン系薬剤、アモキシシリン又はスルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤など)
- ・ アシクロビル：ヘルペス性感染症の既往のある全被験者(アシクロビル禁忌例を除く)

国内第Ⅱ相試験では、過去の本剤の臨床試験において、ニューモシチス・イロペチ肺炎が報告されていることから、抗菌薬を予防的に投与することが考慮されました。また、帯状疱疹ウイルスの再活性化が懸念される場合には、抗ウイルス薬を予防的に投与することが考慮されました。

※【効能又は効果】、【用法及び用量】は各薬剤の電子添文をご確認ください。帯状疱疹に対するアシクロビルの予防投与は国内で承認された効能又は効果ではありません。

② 骨髄抑制(p20~22をご参照ください)

骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては血液検査結果から、治療開始時の貧血、好中球減少症、血小板減少症等の有無と重症度を確認してください。

③ 間質性肺疾患(p24~25をご参照ください)

間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状の確認、胸部X線検査の実施等、観察を十分に行ってください。

④ 妊婦・授乳婦への投与(p4をご参照ください)

[1.適正使用に関する注意事項概要 1)適切な患者の選択]の項をご参照ください。

1)本剤は、ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の10倍に相当する用量で分娩障害及びそれに伴う母動物の死亡が認められました。また、臨床曝露量の13倍に相当する用量で胎児死亡率の高値及び催奇形性(胸骨及び肋軟骨の異常)、5.9倍に相当する用量で出生児の生存率の低値が認められ、16倍に相当する用量で出生児の約半数が死亡しました。ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の7.8倍に相当する用量で胎児死亡率の高値が認められています。妊婦又は妊娠をしている可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。なお、避妊期間は「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」(薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号)を踏まえ、本剤の遺伝毒性リスクはないものの消失半減期の5倍が約2日間となることから設定しました⁴⁾。

<参考：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(PCNSL)及び国内第Ⅱ相試験(WM/LPL)の登録基準より>

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び国内第Ⅱ相試験では、以下の期間及び方法で避妊に同意した女性患者が登録されました。

- ・ 本剤の最終投与後少なくとも120日間の二重避妊(相手男性の精管切除又はコンドーム、女性患者の卵管結紮、避妊ペッサリー、子宮内避妊器具又は経口避妊薬のうちいずれか2つ)に同意した患者

2)ラットを用いた動物試験において本剤の乳汁への移行が確認されており、雌ラットに着床から離乳までの期間本剤を経口投与した試験において、臨床曝露量の5.9倍に相当する用量で出生児の体重増加抑制が認められています。ヒトにおける乳汁移行のデータは得られていませんので、乳児に重篤な副作用が発現する可能性を考慮し、授乳中の女性には投与しないようお願いいたします。また、投与する場合は、授乳を中止するよう指導してください。

⑤腎機能障害患者への使用

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施しておりません。
副作用の発現に注意してください。

→詳細はQ&A 4 (p31) をご参照ください。

<参考：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(PCNSL)及び国内第Ⅱ相試験(WM/LPL)の登録基準より>

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験での登録基準は以下の通りです。

- ・クレアチンクリアランス $\geq 50\text{mL}/\text{min}$ (Cockcroft-Gaultの式) 又は $\geq 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (Modification of Diet in Renal Diseaseの式) *

国内第Ⅱ相試験での登録基準は以下の通りです。

- ・クレアチンクリアランス $\geq 30\text{mL}/\text{min}$ (Cockcroft-Gaultの式) 又は $\geq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (Modification of Diet in Renal Diseaseの式) *

*：実施医療機関で用いられているいずれかの方法にて確認する。これらの計算式で算出されたクレアチンクリアランスが基準値未満であった場合でも、24時間蓄尿法にて基準を超える場合は登録可能とする。

⑥肝機能障害患者への使用

肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施しておりません。
副作用の発現に注意してください。なお、本剤は主に肝臓で代謝されます。

→詳細はQ&A 3 (p31) をご参照ください。

<参考：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(PCNSL)及び国内第Ⅱ相試験(WM/LPL)の登録基準より>

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び国内第Ⅱ相試験での登録基準は以下の通りです。

- ・AST及びALT<施設基準値上限の2.5倍、総ビリルビン<施設基準値上限の1.5倍

3. 治療スケジュールと投与に関する注意事項

2) 治療期間中の検査

本剤の治療期間中には、骨髄抑制、感染症、肝腎機能等の定期的なモニタリング(血液学的検査/生化学的検査/尿検査など)をお願いします。

注意すべき副作用の症状、検査・観察項目⁵⁻¹³⁾

| 注意を要する副作用 | 症状 | 検査・観察項目 |
|-----------|---|---|
| 感染症 | 肺炎：発熱、咳、痰、息切れ、息苦しい | 一般検査：白血球数、好中球数、CRP 感染症検査：β-D-グルカン、喀痰・血液(塗沫、培養、ニューモシスチス・イロペチイ等のDNA検査)、サイトメガロウイルス等の抗原検査 画像検査：胸部X線、CT検査 ●肺炎と間質性肺炎の鑑別診断 喀痰検査(一般細菌、抗酸菌、ニューモシスチス等)、尿中抗原(レジオネラ等)、β-D-グルカン、サイトメガロアンチゲネミア検査等 |
| 帯状疱疹 | 皮膚症状、片側の神経分布領域に一致して神経痛様疼痛、知覚異常あるいは痒み | 特徴的な臨床症状及び血清診断等 |
| B型肝炎 | 体がだるい、吐き気、嘔吐、食欲不振、発熱、上腹部痛、白目が黄色くなる、皮膚が黄色くなる、体がかゆくなる、尿の色が濃くなる | スクリーニング：HBs抗原 HBs抗原陽性の場合：HBe抗原、HBe抗体、HBV DNA定量 HBs抗原陰性の場合：HBc抗体、HBs抗体 |
| 重度の皮膚障害 | ●多形紅斑 境界明瞭な紅斑、紅斑の中央部に形成される水疱、多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)では発熱、両眼の結膜充血や口唇の発赤等 | ●多形紅斑 ・血液検査(C反応性蛋白(CRP)増加、白血球増加もしくは白血球減少を含む造血器障害、肝機能障害、腎機能障害) ・尿検査(尿蛋白、尿潜血) ・感染による多形紅斑が疑われる場合は感染症の検索 ・胸部レントゲン撮影 ・皮膚の病理組織検査(特に全身症状を伴う場合) |
| 骨髄抑制 | ・突然の高熱、さむけ、喉の痛み ・手足に点状出血、あおあざがでやすい、出血しやすい(歯ぐきの出血・鼻血・生理が止まりにくい) ・顔色が悪い、疲れやすい、だるい、頭が重い、動悸、息切れ | 定期的な白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値等 |
| 過敏症 | 皮膚の広い範囲が赤くなる、高熱(38℃以上)、のどの痛み、全身がだるい、食欲が出ない、リンパ節がはれるなどがみられ、その症状が持続したり、急激に悪くなったりする | 血液検査(白血球増多(初期には白血球減少)、好酸球増多、異型リンパ球の出現、肝機能障害、腎機能障害) |
| 間質性肺疾患 | 空咳(からせき)が出る、階段を登ったり、少しはやく歩いたりすると息が苦しくなる、発熱するなどの症状がみられ、特にこれらの症状が、薬を飲んでから、急に出現したり、持続する | 間質性肺炎の血清マーカー：KL-6、SP-D等 CT検査(HRCT)を行い、必要であれば気管支肺胞洗浄(BAL)、経気管支肺生検(TBLB)なども施行 |
| 肝機能障害 | 倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、吐き気・おう吐、かゆみ等 | AST、ALT、AL-P、γ-GTPの血液検査を投与開始時、投与中も定期的実施 ビリルビンやアルブミン、プロトロンビン時間 |
| 出血 | 手足に点状出血、あおあざがでやすい、皮下出血、鼻血、過多月経、歯ぐきの出血 消化管出血：吐き気、嘔吐、吐いた物に血が混じる(赤色～茶褐色または黒褐色)、腹痛、便に血が混じる、黒い便が出る | 血液検査：血小板減少、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、血小板凝集能、第Ⅷ凝固因子、von Willebrand因子活性 脳画像検査(頭蓋内出血が疑われる場合) |

4. 注意すべき副作用とその対策

1) 感染症

- 国内第 I / II 相試験において、Grade3以上の気管支肺アスペルギルス症、肺炎及びニューモシチス・イロベチイ肺炎が各1/44例(2.3%)に認められました。また、死亡に至った症例も報告されています。
- 国内第 II 相試験において、Grade3以上の非定型マイコバクテリア感染が1/27例(3.7%)に認められました。
- 国内第 I / II 相試験では、抗菌剤、抗真菌剤及び抗ウイルス薬を予防的に投与することが推奨されました。
- 国内第 II 相試験では、抗菌薬及び抗ウイルス薬を予防的に投与することが考慮されました。
- 感染症が認められた場合には、本剤を中止し、抗菌剤の投与等、適切な処置を行ってください。

■ 発現状況

国内第 I / II 相試験における感染症の発現状況を以下に示します。

参考：国内第 I / II 相試験における「感染症」の副作用発現状況

PCNSL

| 感染症 | 320mg群 ^{a)} (n=20) | | 480mg群 ^{a)} (n=7) | | 480mg空腹時投与群 (n=17) | |
|-----------------|-----------------------------|----------|----------------------------|----------|--------------------|----------|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| 感染症(全体) | 1(5.0%) | 0 | 2(28.6%) | 1(14.3%) | 2(11.8%) | 2(11.8%) |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(5.9%) | 1(5.9%) |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(5.9%) | 1(5.9%) |
| 口腔ヘルペス | 1(5.0%) | 0 | 1(14.3%) | 0 | 0 | 0 |
| ニューモシチス・イロベチイ肺炎 | 0 | 0 | 1(14.3%) | 1(14.3%) | 0 | 0 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

a) 食事制限なし

<参考：国内第 I / II 相試験における感染症対策>

国内第 I / II 相試験では、以下の安全対策(スクリーニング及び予防的投与)が実施されました。

参考：国内第 I / II 相試験における安全対策

PCNSL

| | |
|---------|--|
| スクリーニング | <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト免疫不全ウイルス(HIV)及びサイトメガロウイルス(CMV)を含む活動性の感染症を有する患者を除外。 ・ HBs抗原検査又はHCV抗体検査のいずれかが陽性の患者を除外。また、HBs抗原検査が陰性であるが、HBs抗体検査又はHbC抗体検査のいずれかが陽性かつHBV-DNA定量が検出感度以上の患者を除外。 ・ 胸部CTを実施し、肺炎重度の肺疾患(間質性肺疾患、閉塞性肺疾患、過敏性肺炎及び症候性の気管支痙攣など)のある患者を除外。 |
| 予防的投与 | <p>本剤の臨床試験において認められた有害事象を踏まえ、本剤投与前に以下の薬剤を予防的に投与することを推奨する。</p> <p>日和見感染症：抗菌薬(シプロフロキサシンなどのフルオロキノロン系薬剤、アモキシシリン、又はスルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤など)を予防的に投与する。</p> <p>帯状疱疹：ヘルペス性感染症の既往のある全患者に対してアシクロビルを予防的に投与する(禁忌例を除く)。</p> |

※【効能又は効果】、【用法及び用量】は各薬剤の電子添文をご確認ください。帯状疱疹に対するアシクロビルの予防投与は国内で承認された効能又は効果ではありません。

4. 注意すべき副作用とその対策

国内第Ⅱ相試験における感染症の発現状況を以下に示します。

参考：国内第Ⅱ相試験における「感染症」の副作用発現状況

WM/LPL

| 感染症 | コホートA(未治療) (n=18) | | コホートB(再発又は難治性) (n=9) | | 全体 (n=27) | |
|---------------|----------------------|----------|-------------------------|----------|--------------|----------|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| 感染症(全体) | 4(22.2%) | 1(5.6%) | 2(22.2%) | 0 | 6(22.2%) | 1(3.7%) |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 1(11.1%) | 0 | 1(3.7%) | 0 |
| 肺炎 | 1(5.6%) | 0 | 0 | 0 | 1(3.7%) | 0 |
| 上気道感染 | 1(5.6%) | 0 | 0 | 0 | 1(3.7%) | 0 |
| 尿路感染 | 1(5.6%) | 0 | 0 | 0 | 1(3.7%) | 0 |
| 口腔真菌感染 | 0 | 0 | 1(11.1%) | 0 | 1(3.7%) | 0 |
| 非定型マイコバクテリア感染 | 1(5.6%) | 1(5.6%) | 0 | 0 | 1(3.7%) | 1(3.7%) |
| 口腔ヘルペス | 1(5.6%) | 0 | 0 | 0 | 1(3.7%) | 0 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

<参考：国内第Ⅱ相試験における感染症対策>

国内第Ⅱ相試験では、過去の臨床試験においてニューモシチス・イロペチイ肺炎が報告されていることから、抗菌薬を予防的に投与することを考慮しました。また帯状疱疹ウイルスの再活性化が懸念される場合には、抗ウイルス薬を予防的に投与することが考慮されました。

■ 主な発現症例

症例経過：間質性肺炎とニューモシスチス・イロベチ肺炎の一例[国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(PCNSL患者：死亡例：Grade5)]

| | |
|---------|--|
| 患者背景 | 60代、女性 |
| 副作用 | 間質性肺炎、ニューモシスチス・イロベチ肺炎 |
| 合併症 | エリテマトーデス、緑内障、不安、骨粗鬆症、便秘、不眠症、低リン酸血症 |
| 併用薬 | アルファカルシドール、酸化マグネシウム、エスゾピクロン、ピコスルファートナトリウム水和物、レバミピド、ファモチジン、レボフロキサシン水和物、ビサコジル、タゾバクタム・ピペラシリン水和物、ハロペリドール、ガンシクロビル、ヒドロキシジンプアモ酸塩、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、ランソプラゾール、スボレキサント、ロキソプロフェンナトリウム水和物、リスペリドン |
| 本剤の治療期間 | 1カ月(480mg/日) |
| 転帰 | 死亡 |

| Day | 経過 |
|---------------|---|
| 1 | 480mg サイクル1の1日目に本剤480mg/日の服薬を開始。 |
| 33 (副作用発現) | デイサービス通所中に38℃台の発熱及びルームエアーでSpO ₂ は88%を示す。精査加療目的で入院。インフルエンザは陰性。腹膜部CT検査を実施。酸素2L/min、注射用タゾバクタム・ピペラシリン点滴の投与を開始。 |
| 34 | β-Dグルカンは149.0pg/mLであり、ニューモシスチス肺炎と診断。スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤1日3回(毎食後)、プレドニゾロン散60mg1日2回(朝・昼食後)の投与を開始し、本剤は休業。 |
| 36 | 胸部レントゲン検査で肺炎像のやや増悪を確認。SpO ₂ は93%であり、酸素3L/minに変更。 |
| 37 | 夜間にSpO ₂ が70%台まで低下し、酸素7L/minマスクに変更。 |
| 38 | 38.1℃の発熱。SpO ₂ が90%台前半まで低下。呼吸促進があり、酸素10L/minマスクに変更。胸部CT検査で斑状すりガラス陰影の増悪が認められ、ニューモシスチス肺炎の増悪又は間質性肺炎の可能性も排除できなかったため、ステロイドパルス療法として、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mgの投与を開始。ネーザルハイフローを導入し、40L/min、FiO ₂ 60%で開始。 |
| 39 | 呼吸苦に対し、モルヒネ塩酸塩水和物の投与を開始。 |
| 42 | 40日目に治験中止と判断し、治験中止時検査(血液・尿)を実施したところ、胸部レントゲン検査での胸部陰影は増悪傾向で、全身浮腫を確認。また、口鼻腔より鮮血があった。 |
| 43 | 死亡。 |

■ 対策

→「7.用法及び用量に関連する注意」はp9～10を、「注意すべき副作用の症状、検査・観察項目」はp13をご参照ください。

4. 注意すべき副作用とその対策

2) 重度の皮膚障害

- 国内第 I / II 相試験において、Grade3以上の多形紅斑が3/44例(6.8%)、薬疹が2/44例(4.5%)、紅斑、発疹及び斑状丘疹状皮膚疹が各1/44例(2.3%)に認められました。また、中毒性皮膚疹(頻度不明)等の重篤な皮膚障害が報告されています。
- 国内第 II 相試験において、Grade3以上の多形紅斑及び紅斑性皮膚疹が各1/27例(3.7%)に認められました。
- 重篤な多形紅斑、中毒性皮膚炎等の重篤な皮膚症状があらわれることがあります。
- 国内第 I / II 相試験では、抗ヒスタミン薬及び副腎皮質ホルモン剤の予防投与が推奨され、国内第 II 相試験では皮膚障害が発現して本剤の投与を中断した場合、投与再開時に抗アレルギー薬又は副腎皮質ホルモンを予防的に投与することが考慮されました。
- 重篤な皮膚症状が認められた場合には、本剤を休薬し、ステロイドの全身投与等の適切な対処を行ってください⁹⁾。

■ 発現状況

国内第 I / II 相試験における皮膚障害の発現状況を以下に示します。

参考：国内第 I / II 相試験における「皮膚障害」の副作用発現状況

PCNSL

| 皮膚障害 | 320mg群 ^{a)} (n=20) | | 480mg群 ^{a)} (n=7) | | 480mg空腹時投与群 (n=17) | |
|----------|-----------------------------|----------|----------------------------|----------|--------------------|----------|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| 皮膚障害(全体) | 11(55.0%) | 3(15.0%) | 6(85.7%) | 3(42.9%) | 9(52.9%) | 2(11.8%) |
| 薬疹 | 2(10.0%) | 1(5.0%) | 1(14.3%) | 1(14.3%) | 1(5.9%) | 0 |
| 紅斑 | 1(5.0%) | 1(5.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 2(10.0%) | 1(5.0%) | 3(42.9%) | 2(28.6%) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 1(5.0%) | 0 | 1(14.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 6(30.0%) | 0 | 1(14.3%) | 0 | 6(35.3%) | 1(5.9%) |
| 斑状丘疹状皮膚疹 | 1(5.0%) | 0 | 0 | 0 | 2(11.8%) | 1(5.9%) |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療開始日から治療終了時の28日後、試験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

a) 食事制限なし

<参考：抗ヒスタミン薬及び副腎皮質ホルモン剤の予防投与について>

国内第 I / II 相試験では、抗ヒスタミン薬(ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミンなど)を予防的に投与することが推奨されました。また、副腎皮質ホルモンの使用についても、プレドニゾロン換算で10mg/日までの予防的及び皮膚障害への使用は許容されました。

国内第Ⅱ相試験における皮膚障害の発現状況を以下に示します。

参考：国内第Ⅱ相試験における「皮膚障害」の副作用発現状況

WM/LPL

| 皮膚障害 | コホートA(未治療) (n=18) | | コホートB(再発又は難治性) (n=9) | | 全体 (n=27) | |
|-----------|----------------------|----------|-------------------------|----------|--------------|----------|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| 皮膚障害(全体) | 14(77.8%) | 2(11.1%) | 2(22.2%) | 0 | 16(59.3%) | 2(7.4%) |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 0 | 1(11.1%) | 0 | 1(3.7%) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 1(5.6%) | 0 | 0 | 0 | 1(3.7%) | 0 |
| 湿疹 | 0 | 0 | 1(11.1%) | 0 | 1(3.7%) | 0 |
| 多形紅斑 | 1(5.6%) | 1(5.6%) | 0 | 0 | 1(3.7%) | 1(3.7%) |
| そう痒症 | 2(11.1%) | 0 | 0 | 0 | 2(7.4%) | 0 |
| 発疹 | 9(50.0%) | 0 | 1(11.1%) | 0 | 10(37.0%) | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 1(5.6%) | 1(5.6%) | 0 | 0 | 1(3.7%) | 1(3.7%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 3(16.7%) | 0 | 0 | 0 | 3(11.1%) | 0 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

<参考：抗アレルギー薬及び副腎皮質ホルモン剤の予防投与について>

国内第Ⅱ相試験では、皮膚障害が発現して本剤の投与を中断した場合、投与再開時に抗アレルギー薬又は規定している用量を超えない範囲で副腎皮質ホルモンを予防的に投与することが考慮されました。

■ 発現時期

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、皮膚障害の副作用の発現率は、投与1～28日で40.9%、投与29～56日で15.9%でした。本試験では、投与141日以降は、皮膚障害の副作用の発現は報告されませんでした。

参考：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における「皮膚障害」の時期別発現状況

PCNSL

| 皮膚障害 | 1～28日 (n=44) | 29～56日 (n=44) | 57～84日 (n=34) | 85～112日 (n=25) | 113～140日 (n=21) |
|----------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 皮膚障害(全体) | 18(40.9%) | 7(15.9%) | 1(2.9%) | 2(8.0%) | 1(4.8%) |
| 薬疹 | 3(6.8%) | 1(2.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1(2.3%) | 1(2.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 2(4.5%) | 2(4.5%) | 1(2.9%) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 1(2.3%) | 1(2.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 8(18.2%) | 3(6.8%) | 0 | 2(8.0%) | 1(4.8%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 3(6.8%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

4. 注意すべき副作用とその対策

国内第Ⅱ相試験において、皮膚障害の副作用の発現率は、投与1～28日で29.6%、投与29～56日で7.4%、投与57～84日で14.8%でした。本試験では、投与169日以降は、重度の皮膚障害の副作用の発現は報告されませんでした。

参考：国内第Ⅱ相試験における「皮膚障害」の時期別発現状況

WM/LPL

| 皮膚障害 | 1～28日 (n=27) | 29～56日 (n=27) | 57～84日 (n=27) | 85～112日 (n=27) | 113～140日 (n=26) | 141～168日 (n=26) |
|-----------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 皮膚障害(全体) | 8(29.6%) | 2(7.4%) | 4(14.8%) | 0 | 1(3.8%) | 1(3.8%) |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 0 | 1(3.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 0 | 1(3.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 0 | 0 | 1(3.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 1(3.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 2(7.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 4(14.8%) | 1(3.7%) | 3(11.1%) | 0 | 1(3.8%) | 1(3.8%) |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 1(3.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 2(7.4%) | 0 | 1(3.7%) | 0 | 0 | 0 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、試験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

■ 対策

→「7.用法及び用量に関連する注意」はp9～10を、「注意すべき副作用の症状、検査・観察項目」はp13をご参照ください。

3) 骨髄抑制

- 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、Grade3以上のリンパ球減少症、好中球減少症、好中球数減少及び白血球数減少が各2/44例(4.5%)、白血球減少症及びリンパ球数減少が各1/44例(2.3%)に認められました。
- 国内第Ⅱ相試験において、Grade3以上のリンパ球数減少が2/27例(7.4%)、好中球減少症及び好中球数減少が各1/27例(3.7%)に認められました。
- 定期的に血液検査(血算値等)を実施してください。
- Grade3以上の発熱性好中球減少症及び出血を伴う血小板減少症、Grade4の好中球減少症及び血小板減少症、これらの事象を除くGrade3以上の血液毒性が発現した場合には、回復するまで本剤を休薬し、休薬後は休薬、減量、中止の目安に基づき再開・中止を検討ください。

■ 発現状況

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における骨髄抑制の発現状況を以下に示します。

参考：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における「骨髄抑制」の副作用発現状況

PCNSL

| 骨髄抑制 | 320mg群 ^{a)} (n=20) | | 480mg群 ^{a)} (n=7) | | 480mg空腹時投与群 (n=17) | |
|----------|-----------------------------|----------|----------------------------|----------|--------------------|----------|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| 骨髄抑制(全体) | 6(30.0%) | 2(10.0%) | 5(71.4%) | 2(28.6%) | 6(35.3%) | 3(17.6%) |
| 貧血 | 0 | 0 | 1(14.3%) | 0 | 1(5.9%) | 0 |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 1(14.3%) | 0 | 1(5.9%) | 1(5.9%) |
| リンパ球数減少 | 1(5.0%) | 0 | 1(14.3%) | 1(14.3%) | 1(5.9%) | 0 |
| リンパ球減少症 | 1(5.0%) | 0 | 2(28.6%) | 1(14.3%) | 1(5.9%) | 1(5.9%) |
| 好中球減少症 | 1(5.0%) | 1(5.0%) | 1(14.3%) | 0 | 2(11.8%) | 1(5.9%) |
| 好中球数減少 | 3(15.0%) | 1(5.0%) | 1(14.3%) | 0 | 2(11.8%) | 1(5.9%) |
| 血小板数減少 | 1(5.0%) | 0 | 2(28.6%) | 0 | 1(5.9%) | 0 |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 1(14.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 2(10.0%) | 1(5.0%) | 2(28.6%) | 0 | 2(11.8%) | 1(5.9%) |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

a) 食事制限なし

4. 注意すべき副作用とその対策

国内第Ⅱ相試験における骨髄抑制の発現状況を以下に示します。

参考：国内第Ⅱ相試験における「骨髄抑制」の副作用発現状況

WM/LPL

| 骨髄抑制 | コホートA(未治療) (n=18) | | コホートB(再発又は難治性) (n=9) | | 全体 (n=27) | |
|----------|----------------------|----------|-------------------------|----------|--------------|----------|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| 骨髄抑制(全体) | 5(27.8%) | 1(5.6%) | 5(55.5%) | 3(33.3%) | 10(37.0%) | 4(14.8%) |
| 白血球減少症 | 1(5.6%) | 0 | 0 | 0 | 1(3.7%) | 0 |
| リンパ球数減少 | 1(5.6%) | 1(5.6%) | 1(11.1%) | 1(11.1%) | 2(7.4%) | 2(7.4%) |
| 好中球減少症 | 1(5.6%) | 0 | 1(11.1%) | 1(11.1%) | 2(7.4%) | 1(3.7%) |
| 好中球数減少 | 1(5.6%) | 0 | 3(33.3%) | 1(11.1%) | 4(14.8%) | 1(3.7%) |
| 血小板数減少 | 1(5.6%) | 0 | 0 | 0 | 1(3.7%) | 0 |
| 血小板減少症 | 2(11.1%) | 0 | 0 | 0 | 2(7.4%) | 0 |
| 白血球数減少 | 1(5.6%) | 0 | 2(22.2%) | 0 | 3(11.1%) | 0 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

■ 発現時期

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、骨髄抑制の副作用の発現率は、投与1～28日で29.5%、投与29～56日で2.3%でした。

参考：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における「骨髄抑制」の時期別発現状況

PCNSL

| 骨髄抑制 | 1～28日 (n=44) | 29～56日 (n=44) | 57～84日 (n=34) | 85～112日 (n=25) | 113～140日 (n=21) | 141～168日 (n=15) | 169～252日 (n=14) | 253～336日 (n=10) |
|----------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 骨髄抑制(全体) | 13(29.5%) | 1(2.3%) | 1(2.9%) | 2(8.0%) | 2(9.5%) | 3(20.0%) | 2(14.3%) | 2(20.0%) |
| 貧血 | 1(2.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(6.7%) | 0 | 0 |
| 白血球減少症 | 1(2.3%) | 0 | 0 | 1(4.0%) | 0 | 0 | 1(7.1%) | 0 |
| リンパ球数減少 | 2(4.5%) | 0 | 0 | 1(4.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球減少症 | 3(6.8%) | 0 | 1(2.9%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 2(4.5%) | 1(2.3%) | 0 | 1(4.0%) | 0 | 0 | 0 | 1(10.0%) |
| 好中球数減少 | 3(6.8%) | 0 | 0 | 0 | 2(9.5%) | 1(6.7%) | 1(7.1%) | 1(10.0%) |
| 血小板数減少 | 3(6.8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(6.7%) | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 1(2.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 3(6.8%) | 0 | 0 | 0 | 2(9.5%) | 1(6.7%) | 1(7.1%) | 1(10.0%) |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

国内第Ⅱ相試験において、骨髄抑制の副作用の発現率は、投与1～28日で7.4%、投与29～56日で7.4%、投与57～84日で3.7%でした。

参考：国内第Ⅱ相試験における「骨髄抑制」の時期別発現状況

WM/LPL

| 骨髄抑制 | 1～28日 (n=27) | 29～56日 (n=27) | 57～84日 (n=27) | 85～112日 (n=27) | 113～140日 (n=26) | 141～168日 (n=26) | 169～196日 (n=25) | 197～224日 (n=20) | 225～252日 (n=17) |
|----------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 骨髄抑制(全体) | 2(7.4%) | 2(7.4%) | 1(3.7%) | 2(7.4%) | 0 | 1(3.8%) | 1(4.0%) | 0 | 1(5.9%) |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.8%) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 0 | 1(3.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(5.9%) |
| 好中球減少症 | 1(3.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 1(3.7%) | 2(7.4%) | 0 | 0 | 1(4.0%) | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 1(3.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 1(3.7%) | 1(3.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 1(3.7%) | 2(7.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

■ 対策

→「7.用法及び用量に関連する注意」はp9～10を、「注意すべき副作用の症状、検査・観察項目」はp13をご参照ください。

4. 注意すべき副作用とその対策

4) 過敏症

- 過敏症が報告されています。
- 症状を認めた場合には本剤を休薬し、血液検査等を実施してください。

■ 発現状況

国内第 I / II 相試験及び国内第 II 相試験では、過敏症は認められませんでした。

非ホジキンリンパ腫 (NHL) 及び慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者を対象とした海外第 I 相試験 (ONO-4059POE001 試験) では、Grade3以上の過敏症が2例 (2.2% : ざ瘡様皮膚炎、過敏症が各1例) に認められました。

■ 発現時期

参考：海外第 I 相試験におけるGrade3以上の過敏症が認められた症例の一覧 (外国人)

PCNSL

| 症例 | PT | Grade | 投与量 | 発現時期 | 処置 | 転帰 |
|----|--------------------|--------|------------|-------|----|-------|
| 1 | 過敏症 顔面浮腫 蕁麻疹 | Grade4 | 320mg、1日1回 | 15日目 | 中止 | 回復・軽快 |
| | | Grade2 | | 8日目 | 休薬 | 回復 |
| | | Grade2 | | 8日目 | 休薬 | 回復 |
| 2 | ざ瘡様皮膚炎 | Grade3 | 40mg、1日1回 | 518日目 | 休薬 | 回復 |

MedDRA ver 18.1, NCI-CTCAE ver 4.03

試験薬投与開始日から試験薬最終投与30日後までに発現した事象、もしくは試験薬の早期中止に至ったすべての有害事象を対象に集計した。

<海外第 I 相試験：ONO-4059POE001試験>

[対象] 再発又は難治性のB-NHL及びCLL患者90例 (B-NHL62例、CLL28例)

[投与方法] B-NHL：本剤20、40、80、160、320、480、600mg1日1回または240mg1日2回を空腹時に経口投与

CLL：本剤20、40、80、160、320、400、500、600mg1日1回、300mg1日2回を空腹時に経口投与

注) 本剤の【効能又は効果】は、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」及び「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」である。

■ 主な自覚症状

早期に認められる症状として、医薬品服用後の紅斑に加え、発熱 (38℃以上)、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振などの感冒様症状が認められます¹¹⁾。

■ 診断

早期発見には、以下の検査項目が必要です¹¹⁾。

血液検査 [白血球増多 (初期には白血球減少)、好酸球増多、異型リンパ球の出現、肝機能障害、腎機能障害]

■ 対策

- ・ Grade3以上の過敏症が発現した場合には、回復するまで本剤を休薬し、休薬後は休薬、減量、中止の目安に基づき再開してください。(「7.用法及び用量に関連する注意」はp9～10をご参照ください)
- ・ ステロイド全身投与等適切な処置を実施してください。

<参考：重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬剤過敏症候群」¹¹⁾>

薬物療法としてステロイド全身投与が有効である。プレドニゾロン換算で0.5～1mg/kg/日から開始し、適宜漸減する。急激な減量は、HHV-6の再活性化とそれによる症状の再燃を増強するおそれがあると考えられており、比較的ゆっくりと減量することが望ましい。

血液検査では、白血球増多 (初期には白血球減少)、好酸球増多、異型リンパ球の出現、肝・腎機能障害の有無を確認する。薬剤性過敏症候群 (DIHS) の場合、原因医薬品の中止後も皮疹、検査所見、全身症状が悪化するるので、皮膚科専門医に紹介し、基本的には入院加療させる。また、DIHSの特徴であるヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6) の再活性化を後日確認するために、受診早期の血清を保存しておくことが望ましい。

5) 間質性肺疾患

- 国内第 I / II 相試験において、間質性肺炎による死亡例が報告されています。また、肺臓炎も報告されています。
- 乾性咳嗽、労作時呼吸困難などが出現し、胸部X線写真で新たな陰影が出現した場合は間質性肺炎を疑ってください。
- 疑われた場合には、本剤を休業し、早期に確定診断の上、適切な処置をお願いします。

■ 発現状況

国内第 I / II 相試験における間質性肺疾患の発現状況を以下に示します。

参考：国内第 I / II 相試験における「間質性肺疾患」の副作用発現状況

PCNSL

| 間質性肺疾患 | 320mg群 ^{a)} (n=20) | | 480mg群 ^{a)} (n=7) | | 480mg空腹時投与群 (n=17) | |
|--------|-----------------------------|----------|----------------------------|----------|--------------------|----------|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| 間質性肺疾患 | 0 | 0 | 1(14.3%) | 1(14.3%) | 0 | 0 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

a) 食事制限なし

再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) 及び慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者を対象とした国内第 I 相試験 (ONO-4059-01 試験) では、Grade3以上の肺臓炎が1例 (5.9%) に認められました。

国内第 II 相試験では、間質性肺疾患は認められませんでした。

■ 主な自覚症状

階段を登ったり、無理をしたりすると息切れがする・息が苦しくなる、空咳 (からせき) が出る、発熱するなどがみられ、これらの症状が、急に出現したり、持続したりします。

■ 診断

乾性咳嗽、労作時呼吸困難などが出現し、胸部X線写真で新たな陰影が出現した場合、薬剤性の間質性肺炎を必ず疑うことが重要です⁶⁾。

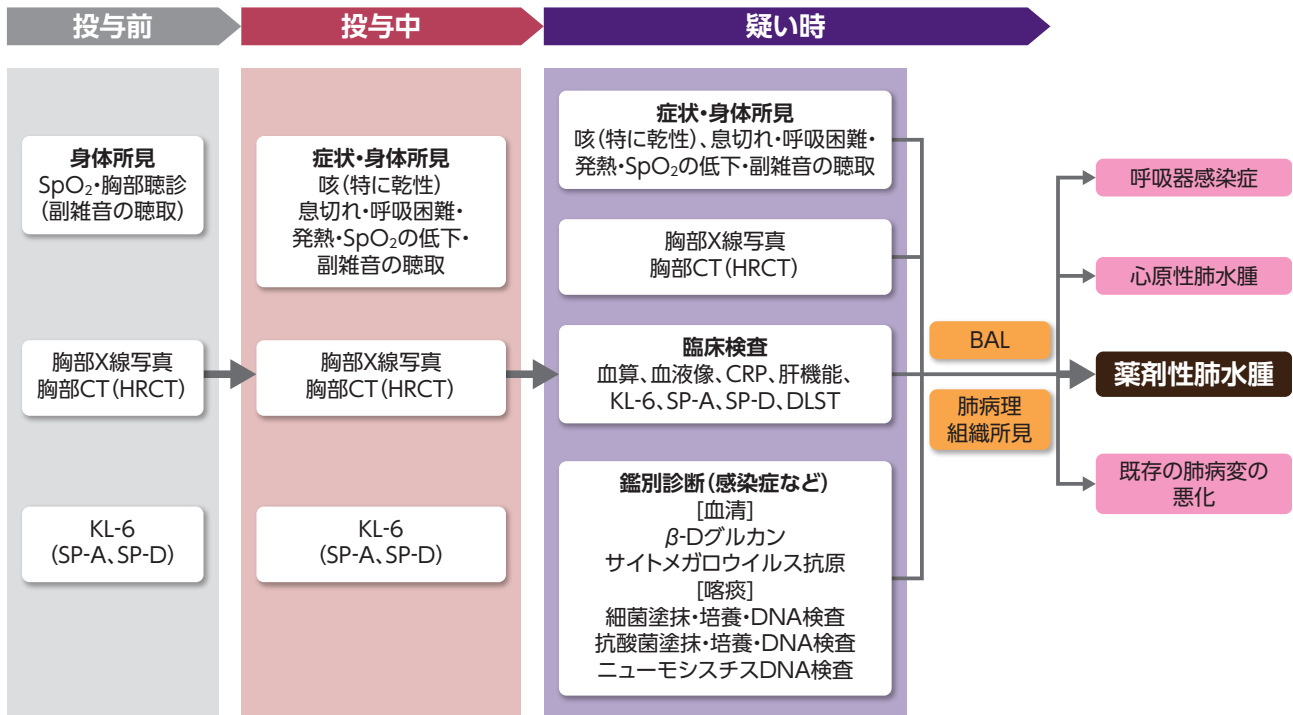
次に、間質性肺炎の血清マーカーであるKL-6、SP-Dなどを測定すると共に、さらに、CT検査 (HRCT) を行い、必要であれば気管支肺胞洗浄 (BAL)、経気管支肺生検 (TBLB) なども施行し、診断を進めて下さい。

- ・ 鑑別診断：「元々、間質性肺炎が存在する場合はその増悪」、「薬剤と関連のない新たな間質性肺炎の発症」、「感染症」、「心不全などのその他の病態」

4. 注意すべき副作用とその対策

対策

- ・本剤の投与を休業し、必要に応じて呼吸器専門医と連携してください。
- ・一般に、薬剤を休業しても改善しない場合、あるいは呼吸不全を呈する症例では、副腎皮質ステロイド投与が考慮されます^{6,12)}。



<参考：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験におけるスクリーニング期の胸部CT検査>

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、スクリーニング期において胸部CT検査を実施しました。

<参考：国内第Ⅱ相試験におけるスクリーニング期の胸部CT検査及び胸部X線検査>

国内第Ⅱ相試験では、スクリーニング期において胸部CT検査及び胸部X線検査を実施しました。

6) 肝機能障害

- 国内第 I / II 相試験において、Grade3以上のALT増加及びAST増加が各2/44例(4.5%)、血中ビリルビン増加が1/44例(2.3%)に認められました。
- AST、ALT、AL-P、 γ -GTPの血液検査を投与開始時、投与中も定期的に行い、その変動に注意してください。

発現状況

国内第 I / II 相試験における肝機能障害の発現状況を以下に示します。

参考：国内第 I / II 相試験における「肝機能障害」の副作用発現状況

PCNSL

| 肝機能障害 | 320mg群 ^{a)} (n=20) | | 480mg群 ^{a)} (n=7) | | 480mg空腹時投与群 (n=17) | |
|----------------------------|-----------------------------|----------|----------------------------|----------|--------------------|----------|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| 肝機能障害(全体) | 4 (20.0%) | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (5.9%) |
| ALT増加 | 1 (5.0%) | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (5.9%) |
| AST増加 | 2 (10.0%) | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (5.9%) |
| 血中ビリルビン増加 | 4 (20.0%) | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療開始日から治療終了時の28日後、試験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

a) 食事制限なし

国内第 II 相試験における肝機能障害の発現状況を以下に示します。

参考：国内第 II 相試験における「肝機能障害」の副作用発現状況

WM/LPL

| 肝機能障害 | コホートA(未治療) (n=18) | | コホートB(再発又は難治性) (n=9) | | 全体 (n=27) | |
|-----------|----------------------|----------|-------------------------|----------|--------------|----------|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| 肝機能障害(全体) | 1 (5.6%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7%) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 1 (5.6%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7%) | 0 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療開始日から治療終了時の28日後、試験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

主な自覚症状

倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、吐き気・おう吐、かゆみなど

診断

- ・ AST、ALT、AL-P、 γ -GTPの血液検査を投与開始時、投与中も定期的に行い、その変動に注意してください。
- ・ ビリルビンやアルブミン、プロトロンビン時間は肝障害の重症化の指標となり、中でもプロトロンビン時間は重症化を予測する上で有用です。
- ・ また、本剤は肝炎ウイルスが再活性化することがあるので、感染症による肝機能障害についてもご留意ください。

対策

→「7.用法及び用量に関連する注意」はp9～10を、「注意すべき副作用の症状、検査・観察項目」はp13をご参照ください。

4. 注意すべき副作用とその対策

7) 出血

- 非臨床試験で本剤がヒト血小板凝集を抑制することが報告されています。
- 国内第 I / II 相試験において、重篤な出血として、血尿が1例報告されています。また、マロリー・ワイス症候群、紫斑及び特発性血腫も重篤な出血として報告されています。
- 出血事象の発現に注意してください。
- 外科的処置に伴って大量出血が生じる可能性があることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮してください。
- 本剤投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本剤の休薬・減量等の処置を行ってください。
- 臨床試験では、投与開始時に抗凝固薬を使用している患者は除外する規定となっていました。

■ 発現状況

国内第 I / II 相試験における出血の発現状況を以下に示します。

参考：国内第 I / II 相試験における「出血」の副作用発現状況

PCNSL

| 出血 | 320mg群 ^{a)} (n=20) | | 480mg群 ^{a)} (n=7) | | 480mg空腹時投与群 (n=17) | |
|--------|-----------------------------|----------|----------------------------|----------|--------------------|----------|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| 出血(全体) | 1(5.0%) | 0 | 0 | 0 | 2(11.8%) | 0 |
| 結膜出血 | 1(5.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(5.9%) | 0 |
| 紫斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(5.9%) | 0 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

a) 食事制限なし

国内第 II 相試験における出血の発現状況を以下に示します。

参考：国内第 II 相試験における「出血」の副作用発現状況

WM/LPL

| 出血 | コホートA(未治療) (n=18) | | コホートB(再発又は難治性) (n=9) | | 全体 (n=27) | |
|--------|----------------------|----------|-------------------------|----------|--------------|----------|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| 出血(全体) | 2(11.1%) | 0 | 1(11.1%) | 0 | 3(11.1%) | 0 |
| 鼻出血 | 1(5.6%) | 0 | 1(11.1%) | 0 | 2(7.4%) | 0 |
| 口腔内出血 | 1(5.6%) | 0 | 0 | 0 | 1(3.7%) | 0 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

国内第 I 相試験でGrade2のマロリー・ワイス症候群が1例(5.9%)に認められました。

海外第 I 相試験で、Grade3以上の血腫、紫斑及び免疫性血小板減少性紫斑病が各1例(1.1%)に認められました。また、Grade2の血腫が2例(2.2%)、外傷性血腫、処置後出血及び鼻出血が各1例(1.1%)に認められました。

■ 発現時期

国内第 I / II 相試験におけるGrade3以上又は重篤な副作用の発現時期、本剤の処置、転帰を下記に示します。

参考：国内第 I / II 相試験におけるGrade3以上又は重篤な副作用の発現時期

PCNSL

| PT | Grade | 投与群 | 発現時期 | 処置 | 転帰 |
|----|--------------|----------------|------|-------|-------|
| 血尿 | Grade1 重篤 | 480mg 空腹時投与 | 29日 | 本剤：休業 | 回復/軽快 |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

国内第 I 相試験におけるマロリー・ワイス症候群及び海外第 I 相試験におけるGrade3以上の出血事象の発現時期、本剤の処置、転帰を下記に示します。

参考：国内第 I 相試験におけるマロリー・ワイス症候群発現症例 (Grade2)

PCNSL

| PT | Grade | 投与量 | 発現時期 | 本剤の処置 | 転帰 | 処置 |
|-----------------|--------|-------|------|-------|----|--|
| マロリー・ワイス 症候群 | Grade2 | 480mg | 25日目 | 休業 | 回復 | ファモチジン、アミノ酸・糖・ 電解質・ビタミンキット、ラン ソプラゾール |

MedDRA ver 21.1J, NCI-CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

第1サイクル1日目の治験薬投与開始後から治験薬最終投与後8週目(56日目)又は最終投与後の他剤による治療開始日のどちらか早い時期までに発現した有害事象を対象に集計した。

<国内第 I 相試験：ONO-4059-01試験>

[対象] 再発又は難治性のB-NHL及びCLL患者17例

[投与方法] 160、320、480mg 1日1回、300mg 1日2回を空腹時に経口投与

注) 本剤の【効能又は効果】は、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」及び「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」である。

4. 注意すべき副作用とその対策

PCNSL

参考：海外第 I 相試験における出血事象発現症例 (Grade3以上)

| 症例 | PT | Grade | 投与量 | 発現日 | 本剤の処置 | 転帰 |
|----|--------------|------------------|-------------|------------------------|---------------|----------------|
| 1 | 血腫 紫斑 | Grade3 Grade3 | 400mg, 1日1回 | 不明 8日、82日目、 85日目 | 変更なし 休薬・中止 | 回復/軽快 回復/軽快 |
| 2 | 免疫性血小板減少性紫斑病 | Grade3 | 500mg, 1日1回 | 28日目 | 中止 | 未回復 |

MedDRA ver 18.1, NCI-CTCAE ver 4.03

治験薬投与開始日から治験薬最終投与30日後までに発現した事象、もしくは治験薬の早期中止に至ったすべての有害事象を対象に集計した。

<海外第 I 相試験：ONO-4059POE001試験>

[対象] 再発又は難治性のB-NHL及びCLL患者90例 (B-NHL62例、CLL28例)

[投与方法] B-NHL：本剤20、40、80、160、320、480、600mg 1日1回、240mg 1日2回を空腹時に経口投与

CLL：本剤20、40、80、160、320、400、500、600mg 1日1回、300mg 1日2回を空腹時に経口投与

注) 本剤の【効能又は効果】は、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」及び「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」である。

■ 非臨床試験結果

本剤は *in vitro* において $10\mu\text{mol/L}$ ($4.54\mu\text{g/mL}$) 以上でADP惹起及びコラーゲン惹起によるヒト血小板凝集を抑制し、その無影響濃度である $6\mu\text{mol/L}$ ($2.73\mu\text{g/mL}$) と臨床用量におけるCmaxとの安全域は1倍 (1.0倍) でした。

■ 主な自覚症状

手足に点状出血、あおあざがでやすい、皮下出血、鼻血、過多月経、歯ぐきの出血

■ 対策

医薬品の副作用による出血が疑われた場合には、速やかに疑われた医薬品の投与を中止します。また、血液専門医と相談しながら以下の治療を行います¹³⁾。

ワルファリン (併用時)：ビタミンKの投与 (経口投与が有効でない場合は経静脈的投与)、あるいはより緊急性が高い場合は、静注用プロトロンビン複合体製剤や新鮮凍結血漿の投与を行う。

DOAC (併用時)：4剤ともに血中半減期は半日程度であるため、軽症～中等症では薬物投与を中止して経過を見るだけで良い場合も多い。重症例では中和剤の投与を考慮する。

t-PA (併用時)：トラネキサム酸が有効な場合もある。

アスピリン、チクロピジン、クロピドグレル、シロスタゾール、ベラプロストナトリウム、プラスグレル等の血小板機能抑制薬 (併用時)：致命的出血例では血小板輸血が必要となる。

粘膜障害：粘膜保護剤の投与

頭蓋内出血：手術、減圧剤の投与

抗凝固薬、抗血小板薬等の併用はリスク・ベネフィットを考慮してください。

■ 出血と血小板減少の関連について

国内第 I / II 相試験及び国内第 I 相試験では、出血が認められた患者は、それぞれ5及び4例であり、いずれの患者でも血小板減少は認められませんでした。また、海外第 I 相試験では、出血が認められた患者52例のうち、血小板減少が認められた患者は13例 (25.0%) でした。海外第 I 相試験で重篤な出血が認められた患者5例のうち、3例で血小板減少が認められましたが、出血と血小板減少の発現時期は異なっていることから、明らかな関連はないと考えられます。

5. Q&A

Q1 国内第 I / II 相試験での投与量、投与方法での副作用の頻度の違いは？

A1 投与量、投与方法別の副作用発現状況は、320mg群で75.0% (15/20例)、480mg群で100% (7/7例)、480mg空腹時投与群で76.5% (13/17例)、全体で79.5% (35/44例) でした。

なお、第 I 相試験パートでは320mg、480mgに各3例が登録されました。第 II 相試験パートでは、第 I 相試験パートと合計10例 (320mg：3例、480mg：7例、いずれも1日1回食事制限なし) で開始されましたが、480mg群の7例中4例に重篤な副作用が認められたため、320mg1日1回 (食事制限なし) に用法及び用量を変更しました。その後、食事の薬物動態へ及ぼす影響の試験結果 (p9参照) を踏まえて、480mg空腹時投与群が追加されました。

参考：副作用の発現状況 (国内第 I / II 相試験) 投与群別の発現状況

PCNSL

| | 320mg群 (n=20) | 480mg群 (n=7) | 480mg空腹時投与群* (n=17) | 全体 (n=44) |
|--------------|------------------|-----------------|------------------------|--------------|
| 副作用 | 15 (75.0%) | 7 (100.0%) | 13 (76.5%) | 35 (79.5%) |
| Grade3以上の副作用 | 6 (30.0%) | 4 (57.1%) | 9 (52.9%) | 19 (43.2%) |
| 死亡に至った副作用 | 0 | 1 (14.3%) | 0 | 1 (2.3%) |
| 重篤な副作用 | 0 | 4 (57.1%) | 2 (11.8%) | 6 (13.6%) |
| 投与中止に至った副作用 | 1 (5.0%) | 2 (28.6%) | 0 | 3 (6.8%) |
| 休薬に至った副作用 | 4 (20.0%) | 2 (28.6%) | 7 (41.2%) | 13 (29.5%) |
| 減量に至った副作用 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (2.3%) |

MedDRA ver 21.1J, CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版

治療期開始日から治療期終了時の28日後、治験薬最終投与後の後治療開始日、死亡日、カットオフ日のうち早い時点までに発現した事象を対象に集計した。

* 空腹時投与群：本剤を480mgの用量で空腹時 (原則朝食前) 1日1回経口投与した。原則として、本剤服薬後は食事まで1時間空けることを推奨した。

320mg、480mgは食事制限を設けず随時投与とした。

<参考：各群の本剤曝露量>

安全性解析対象集団の被験者、44例におけるサイクル数の中央値 (最小値-最大値) は3.5 (1-22) サイクルであり、本剤の投与期間の中央値は81.5 (25-588) 日でした。

320mg群、480mg群及び480mg空腹時投与群では、サイクル数の中央値はそれぞれ3 (1-22) サイクル、12 (2-19) サイクル及び5 (1-8) サイクルでした。

投与期間 (日) = 「治験薬最終投与日」 - 「治験薬投与開始日」 + 1

総投与量：実際に投与された投与量の総和

相対用量強度 (%) = 総投与量 (mg) / [(治験薬最終投与日 - 治験薬投与開始日 + 1 (日)) × 1日投与量 (mg/日)] × 100

6. 用法及び用量

通常、成人にはチラブルチニブとして1日1回480mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1参照]

Q2 脳病変が認められない眼内PCNSL患者に対する使用は可能か？

- A2** 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、脳病変が認められず、眼内のみに病変が認められるPCNSL患者については、有効性評価に影響を及ぼす可能性を考慮して対象集団から除外しているため、本剤の使用は推奨できません。
- しかし、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師が、「効能又は効果に関連する注意」を含む本剤の使用上の注意にご留意いただくことで、脳病変が認められない眼内PCNSL患者についても、「再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫」として本剤をご使用いただくことは可能です。
- これは、本疾患の治療選択肢が少ないこと、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では脳病変に加えて眼内病変を有する被験者3例のうち全例で奏効(PR)を示し眼内病変の改善が認められたことを根拠としています。

Q3 肝機能障害患者に対する安全性は？

- A3** 国内第Ⅰ相試験(ONO-4059-01試験)、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(ONO-4059-02試験)及び海外第Ⅰ相試験(ONO-4059POE001試験)における本剤480mgを空腹時投与した患者群には、中等度及び重度肝機能障害患者は含まれていませんでした。肝機能正常患者の全有害事象及びGrade3以上の有害事象の発現頻度は、92.6%(25/27例)及び59.3%(16/27例)でした。一方、軽度肝機能障害患者におけるそれぞれの発現頻度は、75.0%(3/4例)及び25.0%(1/4例)であり、軽度肝機能障害患者における有害事象の発現頻度が肝機能正常患者よりも高くなる傾向は認められませんでした。

Q4 腎機能障害患者に対する安全性は？

- A4** 国内第Ⅰ相試験、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅰ相試験における本剤480mgを空腹時投与した患者群には、重度腎機能障害患者は含まれていませんでした。腎機能正常患者の全有害事象及びGrade3以上の有害事象の発現頻度は、100.0%(14/14例)及び57.1%(8/14例)でした。一方、軽度腎機能障害患者における発現頻度は、それぞれ80.0%(8/10例)及び40.0%(4/10例)、中等度腎機能障害患者における発現頻度は、それぞれ85.7%(6/7例)及び71.4%(5/7例)であり、腎機能障害の程度により全有害事象及びGrade3以上の有害事象の発現頻度が高くなる傾向は認められませんでした。

Q5 臨床での妊娠例は？

- A5** 妊娠が報告された臨床試験は国内外ともありませんでした。
- なお、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で示されたように(p11参照)、チラブルチニブは妊娠母体及び胚・胎児に影響を引き起こす可能性があります。そのため、RMPでは妊婦、妊娠している可能性のある女性への投与は重要な潜在的リスクに設定されています。また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では妊娠する可能性のある女性は二重避妊に同意した患者が登録されました。

5. 効能又は効果に関連する注意**(再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫)**

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)**9.3 肝機能障害患者**

本剤は、主として肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。なお、肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の10倍に相当する用量で分娩障害及びそれに伴う母動物の死亡が認められた。また、臨床曝露量の13倍に相当する用量で胎児死亡率の高値及び催奇形性(胸骨及び肋軟骨の異常)、5.9倍に相当する用量で出生児の生存率の低値が認められ、16倍に相当する用量で出生児の約半数が死亡した。ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の7.8倍に相当する用量で胎児死亡率の高値が認められた。[9.4参照]

参考文献

- 1) 小野薬品工業社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相(ONO-4059-02)試験[承認時評価資料]
- 2) 小野薬品工業社内資料：国内第Ⅱ相(ONO-4059-05)試験[W/M/LPL承認時評価資料]
- 3) 小野薬品工業社内資料：国内第Ⅰ相(ONO-4059-04)試験[承認時評価資料]
- 4) 医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス(薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号)
<https://www.pmda.go.jp/files/000250977.pdf>
- 5) PMDA：患者向け副作用用語集
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/guide-for-patients/0001.html>
- 6) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル[間質性肺炎](令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf
- 7) 皮膚科学会：皮膚科Q&Aヘルペスと帯状疱疹
<https://www.dermatol.or.jp/qa/qa5/index.html>
- 8) 日本肝臓学会：B型肝炎治療ガイドライン(2022)
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b
- 9) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル[スティーヴンス・ジョンソン症候群](平成29年6月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a21.pdf>
- 10) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル[多形紅斑](平成30年6月)
<https://www.pmda.go.jp/files/000224779.pdf>
- 11) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル[薬剤性過敏症症候群](平成19年6月)
<https://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0706001.pdf>
- 12) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編, 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版
2018 一般社団法人 日本呼吸器学会.
- 13) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル[出血傾向](令和4年2月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f37.pdf>



製造販売

ONO 小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

文献請求および当社製品情報に関するお問い合わせ先 電話 0120-626-190
販売情報提供活動に関するお問い合わせ先 電話 0120-076-108